

⑲ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

⑪ N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 654 619

⑫ N° d'enregistrement national :

89 15541

⑤① Int Cl^s : A 61 K 7/48

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

⑫② Date de dépôt : 23.11.89.

⑫③ Priorité :

⑦① Demandeur(s) : SEDERMA (SA) — FR.

⑦② Inventeur(s) : SEDERMA (SA) et Greff Daniel.

⑫④ Date de la mise à disposition du public de la
demande : 24.05.91 Bulletin 91/21.

⑫⑤ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

⑫⑥ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire :

⑫⑦ Utilisation en cosmétique de composés destinés à optimiser la pénétration des principes actifs.

⑫⑧ La présente invention a pour objet des préparations
cosmétiques contenant des dérivés de la série acyl-L-
camitine. Ces dérivés permettent d'améliorer la pénétration
cutanée des principes actifs.

FR 2 654 619 - A1



Lors de l'application d'un produit cosmétique le facteur principal qui va en limiter l'efficacité est l'imperméabilité du stratum corneum (ou couche cornée). En effet, cette couche cornée est la barrière limitante de l'absorption cutanée.

- 5 Ce rôle de barrière du stratum corneum s'explique d'ailleurs fort bien si on considère sa structure compacte fortement kératinisée et riche en lipides.

D'un point de vue physiologique, il est clair que ce rôle de barrière est vital pour l'organisme. Il participe à

- 10 l'homéostasie en limitant d'une part, la perte en eau et d'autre part l'absorption cutanée d'agents environnementaux. Cependant, d'un point de vue cosmétologique il peut résulter de cet effet de barrière qu'un principe actif ne soit pas ou soit peu absorbé.

- 15 Les mécanismes par lesquels des produits appliqués sur la peau peuvent être éliminés après administration sont divers. On peut en citer quelques uns : le processus de desquamation naturelle, l'agression abrasive (frottements contre les vêtements, par exemple), la volatilité des agents appliqués.

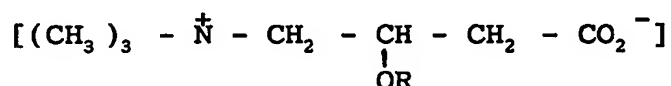
- 20 Il importe donc de tenir compte de cet effet de barrière lors de la formulation d'un produit cosmétique, ceci de façon à assurer malgré tout une biodisponibilité satisfaisante des principes actifs. A cet effet, il est courant de voir introduits des "activateurs de l'absorption"

- 25 dans la formulation des préparations topiques. Les molécules les plus utilisées dans ce but sont les tensio-actifs. Les tensio-actifs anioniques (tel que le lauryl sulfate de sodium) sont de loin les plus actifs suivis par les cationiques et les non ioniques. Concernant leur mode d'action, on pense qu'ils
- 30 se lient fortement avec les structures protéiques, provoquant une dénaturation en partie réversible et un déroulement des filaments de kératine. Ce phénomène entraîne une expansion et un gonflement du stratum corneum. Il s'en suit une altération plus ou moins réversible de ses propriétés de barrière qui peut être mise à profit pour faciliter l'absorption de
- 35 certains principes actifs. Malheureusement, il a été montré qu'un tel effet s'accompagne d'une irritation plus ou moins importante de la peau (avec les tensio-actifs anioniques,

notamment).

L'acide salicylique est également considéré comme un activateur de l'absorption par augmentation de la perméabilité cutanée. Son mode d'action est le suivant : il provoque une dissolution du ciment intercellulaire ce qui entraîne la desquamation. Il a par ailleurs un effet kératolytique. On peut citer enfin, l'urée dont l'effet sur l'amélioration de la perméabilité cutanée n'est pas encore élucidé mais dont on connaît l'effet protéolytique.

La présente invention a pour objet une nouvelle catégorie d'"activateurs de l'absorption cutanée" : les dérivés de la L-carnitine et leurs sels respectifs rentrant dans le cadre de la formule générique :



Dans cette formule R peut être, une chaîne aliphatique saturée de C₂ à C₂₂, telle que : acétyl, hexanoyl, octanoyl, lauroyl, myristoyl, palmitoyl, stéaroyl, arachidoyl ; une chaîne aliphatique insaturée de C₂ à C₂₂ avec 1 à 6 doubles liaisons telle que : 9-hexadécénoyl, 9,12 hexadécadiénoyl, oléoyl, α-linoléoyl, γ-linolénoyl, arachidonoyl, éicosapentaénoyl, docosahexénoyl ; une chaîne aliphatique hydroxylée de C₂ à C₂₂ avec de 1 à 3 groupes hydroxyles telle que : 2-hydroxy-palmitoyl, 9,10,16, trihydroxy-palmitoyl. Les formes salines de ces dérivés font également partie de l'invention. Comme contre ion on peut citer sans être limitatif un chlorure, un sulfate, un phosphate, un acétate, un citrate, un gluconate, un lactate, un maléate, un propionate, un fumarate.

Il est apparu que ces composés présentaient un certain nombre d'avantages sur ceux utilisés traditionnellement pour faciliter la pénétration cutanée. Tout d'abord, ils ont une plus grande efficacité de pénétration. Par ailleurs, les modifications de perméabilité induites sur le stratum corneum ne sont pas traumatisantes, elles sont de plus courte durée et ne s'accompagnent pas d'effets secondaires (irritation de la peau notamment). Enfin, concernant la série des acyl-L-carnitine saturés, ils présentent l'intérêt supplémentaire de pouvoir être métabolisés facilement au sein de la mitochondrie et d'être par ce biais une source d'énergie

(β -oxydation des acides gras).

Les résultats les plus significatifs ont été obtenus avec la série des acyl-L-carnitine : acétyl-carnitine, hexanoyl-carnitine, octanoyl-carnitine, lauroyl-carnitine, myristoyl-carnitine, palmitoyl-carnitine, stearoyl-carnitine et en particulier avec la palmitoyl-carnitine.

Concernant les actifs dont la pénétration est facilitée par les composés de l'invention, il est impossible d'en dresser une liste exhaustive. On peut toutefois citer, sans être limitatif, les grandes catégories d'actifs utilisés en cosmétique :

les Vitamines hydro et liposolubles, les extraits protéolysés d'organes animaux, les protéines animales purifiées (collagène élastine, facteur de croissance de peau, les extraits aqueux ou hydroglycoliques de plantes officinales, les extraits d'algues et d'organismes marins, les dérivés xanthiques du type caféine, théophylline ou acide urique, les acides aminés et leurs dérivés, les hydrolysats de protéines, les oligoéléments, les acides nucléiques plus ou moins hydrolysés, les huiles et graisses d'origine animale ou végétale ainsi que les fractions insaponifiables que l'on peut extraire de ces corps gras.

Les composés de l'invention pourront être utilisés dans tout produit cosmétique, dans la mesure où ils améliorent la biodisponibilité des principes actifs et donc l'efficacité globale du produit. La dose d'utilisation de ces composés va dépendre à la fois de la nature de l'actif que l'on veut faire pénétrer et de sa concentration dans la composition cosmétique. Elle pourra s'échelonner de 0,01 à 1 %. Les produits selon l'invention peuvent indifféremment être des crèmes, des laits, des gels, des lotions ou des huiles. Il peut également s'agir de préparations liposomales, de micro ou nanocapsules, de micro ou nanoparticules.

Des exemples non limitatifs de compositions cosmétiques selon l'invention sont présentés ci-dessous :

Crème de jour :

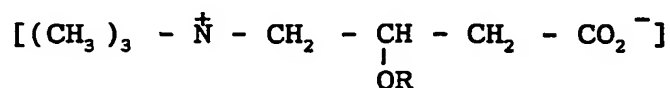
Stéarine.....	3,00
35 Stéarate de glycérol	5,00
Caprylique/caprique triglycéride	4,00
Oléate de décyle	2,00
Eau	82,30
Triéthanolamine	0,80

	p-hydroxybenzoate de méthyle	0,20
	p-hydroxybenzoate de propyle.....	0,10
	Hydrolysate de collagène	0,50
	Palmitoyl-carnitine	0,10
	<u>Crème antirides :</u>	
5	Polysorbate 60	3,00
	Stéarate de sorbitan	3,00
	Alcool cétylique	1,00
	Huile de vaseline	8,00
	Eau	80,00
10	Glycérine	1,00
	p-hydroxybenzoate de méthyle	0,30
	Extrait de thymus de veau	3,00
	Palmitoyl-carnitine	0,70
	<u>Lait corporel</u>	
15	PEG 1500	1,50
	Alcool cétylique	0,50
	Cire d'abeille	1,50
	Amerchol L101	5,00
	Huile de lanoline	2,00
20	Eau	78,42
	Carbopol 934	0,40
	Triéthanolamine	0,38
	Glycérine	4,00
	p-hydroxybenzoate de méthyle	0,30
25	Extrait de mucus d'escargot	5,00
	Palmitoyl-carnitine	1,00
	<u>Lait apaisant après soleil</u>	
	Polysorbate 60	1,50
	Alcool oléique	0,50
30	Cire d'abeille	1,50
	Myristate d'isopropyle	3,00
	Beurre de Karité	2,00
	Eau	80,92
	Carbopol 940.....	0,20
35	Triéthanolamine	0,18
	Glycérine	4,00
	p-hydroxybenzoate de méthyle	0,30
	Extrait de sangsue et de paroi d'aorte de boeuf	5,00

REVENDECATIONS

Palmitoyl-carnitine. 1,00

1. Préparations cosmétiques caractérisées en ce qu'elles contiennent un ou plusieurs dérivés de la L-carnitine de formule générale :



- 5 dans laquelle R est une chaîne aliphatique de 2 à 22 atomes de carbone, de façon à améliorer l'absorption cutanée des principes actifs.
2. Préparations cosmétiques selon la revendication 1 caractérisées en ce que la chaîne aliphatique est saturée.
- 10 3. Préparations cosmétiques selon la revendication 1 caractérisées en ce que la chaîne aliphatique est insaturée avec de 1 à 6 doubles liaisons.
4. Préparations cosmétiques selon la revendication 1 caractérisées en ce que la chaîne aliphatique est hydroxylée
- 15 avec de 1 à 3 groupements hydroxyles.
5. Préparations cosmétiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisées en ce que les dérivés de la L-carnitine peuvent être introduits sous une forme saline avec comme contre ion ou un chlorure, ou un sulfate,
- 20 ou un phosphate, ou un acétate, ou un citrate, ou un gluconate, ou un lactate, ou un maléate, ou un propionate, ou un fumarate.
6. Préparations cosmétiques selon les revendications 1 et 2, caractérisées en ce que les dérivés de la L-carnitine
- 25 ainsi que leurs sels peuvent être la L-acétyl-carnitine, la L-hexanoyl-carnitine, la L-octanoyl-carnitine, la L-lauroyl-carnitine, la L-myristoyl-carnitine, la L-palmitoyl-carnitine, la L-stéaroyl-carnitine.
7. Préparations cosmétiques selon les revendications 1, 2 et 5
- 30 caractérisées en ce que le dérivé de L-carnitine est la

L-palmitoyl-carnitine.

8. Préparations cosmétiques selon l'une quelconque des revendications de 1 à 7, caractérisées en ce que les principes actifs dont on va améliorer l'absorption cutanée sont choisis parmi :
- 5 les Vitamines hydro et liposolubles, les extraits protéolysés d'organes animaux, les protéines animales purifiées (collagène, élastine, facteur de croissance de peau), les extraits aqueux ou hydroglycoliques de plantes officinales, les extraits d'algues et organismes marins,
- 10 les dérivés xanthiques du type caféine, théophylline ou acide urique, les acides aminés et leurs dérivés, les hydrolysats de protéines, les oligoéléments, les acides nucléiques plus ou moins hydrolysés, les huiles et graisses d'origine animale ou végétale ainsi que les fractions
- 15 insaponifiables que l'on peut extraire de ces corps gras.
9. Préparations cosmétiques selon l'une quelconque des revendications de 1 à 8, caractérisées en ce qu'elles peuvent être des crèmes, des laits, des gels, des lotions ou des huiles.
- 20 10. Préparations cosmétiques selon les revendications de 1 à 8, caractérisées en ce qu'elles peuvent aussi être sous forme de liposomes, de micro ou nanocapsules, de micro ou nanoparticules.
11. Préparations cosmétiques selon l'une quelconque des revendications de 1 à 10, caractérisées en ce que la ou les dérivés de la L-carnitine sont introduits à une
- 25 concentration de 0,01 à 1 %.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLERAPPORT DE RECHERCHE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheFR 8915541
FA 434559

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN, vol. 1, no. 28, 28 mars 1977, page 1549 C 76; & JP-A-51 148 042 (KANEBO K.K.) 18-12-1976 * Résumé *	1
A	WO-A-8 906 958 (TOPICARN INC.) * En entier *	1
A	GB-A-2 013 496 (SIGMA-TAU) * En entier *	1,6-7
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		A 61 K
Date d'achèvement de la recherche 22-08-1990		Examineur FISCHER J.P.
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		